



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 04 994.0

**Anmeldetag:** 07. Februar 2003

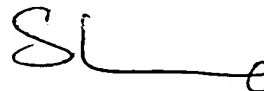
**Anmelder/Inhaber:** Aventis Pharma Deutschland GmbH,  
Frankfurt am Main/DE

**Bezeichnung:** Die Verwendung von Antagonisten des  
Bradykinin-B2 Rezeptors zur Behandlung von  
Osteoarthrose

**IPC:** A 61 K 38/08

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 28. August 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag



**Stremme**

Die Verwendung von Antagonisten des Bradykinin-B2 Rezeptors zur Behandlung von  
5 Osteoarthritis

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Peptiden mit Bradykinin-antagonistischer Wirkung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von degenerativen Gelenkserkrankungen.

10 In degenerativen Gelenkserkrankungen wie Osteoarthritis findet eine langsam fortschreitende Zerstörung des Gelenkes statt, die insbesondere durch den proteolytischen Abbau von Kollagen durch Kollagenasen bedingt ist. Kollagenasen gehören zur Superfamilie der Metalloproteinasen (MP) bzw. Matrix-Metalloproteinasen (MMPs). MMPs sind fähig, fibrilläres und nicht-fibrilläres Kollagen sowie Proteoglycane abzubauen, die sämtlich wichtige Bestandteile der Knorpelmatrix darstellen. MMP 3 ist am biologischen Abbau der extrazellulären Matrix beteiligt und wird in  
15 erhöhten Spiegeln bei Patienten mit Osteoarthritis gefunden, weshalb MMP 3 eine besondere Bedeutung beim Abbau der Gelenkmatrix in der Osteoarthritis zugesprochen wird (Manicourt et al (1994) Arthritis Rheum 37:1774-83).

20 Bradykinin ist ein natürlich vorkommendes Nonapeptid, das einige pharmakologische Effekte aufweist, die zu Entzündungen und Schmerzen führen. Peptide mit Bradykinin-antagonistischer Wirkung werden bereits im Europäischen Patent EP 0 370 453 B1 beschrieben. Ferner ist bekannt, dass Peptide mit Bradykinin-antagonistischer Wirkung bei der Behandlung von Osteoarthritis oder rheumatoider Arthritis eingesetzt werden können (AU 638 350). Osteoarthritis und rheumatoide Arthritis sind Gelenkserkrankungen mit starken entzündlichen Phasen im Krankheitsverlauf.

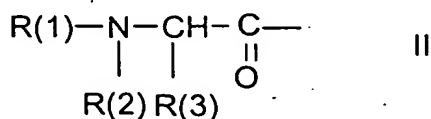
In dem Bestreben, wirksame Verbindungen zur Behandlung von degenerativen Gelenkserkrankungen zu finden, wurde nun gefunden, dass das erfindungsgemäß eingesetzte  
30 Peptid die Freisetzung von Matrix-Metalloproteinasen wie MMP-3 (sowie MMP-1 und MMP-13) hemmt. Dadurch kann der Matrixabbau wesentlich effektiver gehemmt werden, als nur durch die Inhibition von bereits freigesetzter oder im Gewebe gebildeter Matrix-Metalloprotease selbst.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung der Verbindung der Formel I



5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von degenerativen Gelenkserkrankungen, in welcher bedeuten:

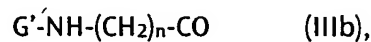
- A a<sub>1</sub>) Wasserstoffatom, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylsulfonyl, in welchen jeweils 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome  
 10 gegebenenfalls durch 1, 2 oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Carboxy, Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, Halogen, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Carbamoyl, Sulfamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl und (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl ersetzt sind,  
 oder in welchen jeweils 1 Wasserstoffatom gegebenenfalls durch einen Rest aus der Reihe (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfinyl,  
 15 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylsulfonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylsulfinyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryloxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Heteroaryl und (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Heteroaryloxy  
 und 1 oder 2 Wasserstoffatome durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Carboxy, Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Carbamoyl, Sulfamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl,  
 20 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl und (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl ersetzt sind,  
 a<sub>2</sub>) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Carbamoyl,  
 das gegebenenfalls am Stickstoff durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl substituiert sein kann,  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryloyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Heteroaryl oder  
 25 (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Heteroaryloyl, wobei in den unter a<sub>1</sub>) und a<sub>2</sub>) definierten Resten jeweils Heteroaryl, Aryloyl, Arylsulfonyl und Heteroaryloyl gegebenenfalls durch 1, 2, 3 oder 4 verschiedene Reste aus der Reihe Carboxy, Amino, Nitro, Hydroxy, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Carbamoyl, Sulfamoyl, Sulfamoyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert ist, oder  
 30 a<sub>3</sub>) einen Rest der Formel II,



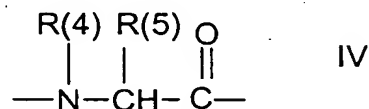
wobei

R(1) wie A unter a<sub>1</sub>) oder a<sub>2</sub>) definiert ist,

- R(2) Wasserstoffatom oder Methyl bedeutet,
- R(3) Wasserstoffatom oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder durch Amino, substituiertes Amino, Hydroxy, Carbamoyl, Guanidino, substituiertes Guanidino, Ureido, Mercapto, Methylmercapto, Phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, Phthalimido, 4-Imidazolyl, 3-Indolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder Cyclohexyl monosubstituiert ist, wobei substituiertes Amino für eine Verbindung –NH-A- und substituiertes Guanidino für eine Verbindung –NH-C(NH)-NH-A stehen, in denen A wie unter a<sub>1</sub>) oder a<sub>2</sub>) definiert ist;
- B Arg, Lys, Orn, 2,4-Diaminobutyroyl oder einen L-Homoargininrest, wobei jeweils die Amino- oder die Guanidinogruppe der Seitenkette durch ein A wie unter a<sub>1</sub>) oder a<sub>2</sub>) beschrieben substituiert sein kann;
- X eine Verbindung der Formel IIIa oder IIIb



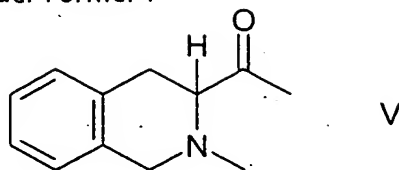
worin G' unabhängig voneinander einem Rest der Formel IV



worin R(4) und R(5) zusammen mit den diesen tragenden Atomen ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem mit 2 bis 15 C-Atomen bilden, und n 2 bis 8 ist;

- E den Rest von Phenylalanin bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen in der 2-, 3- oder 4-Ringposition substituiert ist, oder
- Tyrosin, O-Methyltyrosin, 2-Thienylalanin, 2-Pyridylalanin oder Naphthylalanin bedeutet;
- F unabhängig voneinander den Rest einer neutralen, sauren oder basischen, aliphatischen oder aromatischen Aminosäure bedeutet, die in der Seitenkette substituiert sein kann, oder eine kovalente Bindung bedeutet;

(D)-Tic den Rest der Formel V



- 10
- G G' bedeutet oder eine kovalente Bindung;  
 F' den Rest einer basischen Aminosäure Arg oder Lys in der L- oder D-Form oder eine kovalente Bindung,  
 wobei die Guanidinogruppe oder Aminogruppe der Seitenkette durch A wie unter  
 15 a<sub>1</sub>) oder a<sub>2</sub>) definiert substituiert sein kann,  
 oder einen Rest -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- mit n gleich 2 – 8,  
 oder eine kovalente Bindung bedeutet:  
 I -OH, -NH<sub>2</sub> oder NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;  
 K den Rest -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-CO mit x gleich 1 bis 4 oder eine kovalente Bindung;  
 20 M wie F definiert,  
 sowie deren physiologisch verträgliche Salze

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindung der Formel I, in welcher bedeuten:

- 25 B Arg, Orn oder Lys,  
 wobei die Guanidinogruppe oder die Aminogruppe der Seitenkette unsubstituiert ist oder durch (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynoyl, (C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>)-Aryloyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Heteroaryloyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylsuffonyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl substituiert sein kann, wobei die Aryl-, Heteroaryl-, Aryloyl, Arylsulfonyl- und Heteroaryloylreste wie oben unter a<sub>2</sub>) beschrieben mit gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 gleichen oder verschiedenen Resten substituiert sein können;  
 E Phenylalanin, 2-Chlorphenylalanin, 3-Chlorphenylalanin, 2-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 4-Fluorphenylalanin, Tyrosin, O-Methyltyrosin oder β-(2-Thienyl)-alanin;  
 35 K eine kovalente Bindung und  
 M eine kovalente Bindung ist.

Die Erfindung betrifft ferner die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindung der Formel I, worin bedeuten:

- 40 A Wasserstoffatom, (D)- oder (L)-H-Arg, (D)- oder (L)-H-Lys oder (D)- oder (L)-H-Orn;  
 B Arg, Orn oder Lys,

wobei die Guanidinogruppe oder die Aminogruppe der Seitenkette durch Wasserstoffatom, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryloyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Heteroaryloyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylsulfonyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl substituiert sein kann, wobei die Aryl, Heteroaryl-, Aryloyl, Arylsulfonyl- und Heteroaryloylreste gegebenenfalls mit 1, 2, 3 oder 4 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Methyl, Methoxy und Halogen substituiert sein können;

- C Pro-Pro-Gly, Hyp-Pro-Gly oder Pro-Hyp-Gly;
- E Phe oder Thia;
- F Ser, Hser, Lys, Leu, Val, Nle, Ile oder Thr;
- 10 K eine kovalente Bindung
- M eine kovalente Bindung
- G den Rest eines heterocyclischen Ringsystems der Formel IV, ausgewählt aus den Resten der Heterocyclen Pyrrolidin (A), Piperidin (B), Tetrahydroisochinolin (C), cis- oder trans-Decahydroisochinolin (D), cis-endo-Octahydroindol (E), cis-exo-Octahydroindol (E), trans-Octahydroindol (E), cis-endo-, cis-exo-, trans-Octahydrocyclopentano[b]pyrrol (F), oder Hydroxyprolin (V);
- 15 F' Arg;
- I OH.

20 Die Erfindung betrifft auch die erfindungsgemäße Verwendung von einer Verbindung der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass es ausgewählt ist aus der Gruppe:

H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thia-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,  
H-(D)-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Thia-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,  
H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,  
25 H-(D)-Arg-Arg-Hyp-Pro-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH und  
H-(D)-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH.

Die Erfindung betrifft auch die erfindungsgemäße Verwendung von

30 D-Arginyl-Larginyl-L-prolyl-L-prolylglycyl-3-(2-thienyl)-L-alanyl-L-seryl-(3R)-1,2,3,4-tetrahydro-3-isochinolinacarbonyl-(2S,3aS,7aS)-octahydro-1H-indol-2-carbonyl-L-arginin; das auch unter der Bezeichnung HOE140 bekannt ist.

Unter dem Begriff "(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren

Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält,

35 beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-Propyl, Butyl, Iso-Butyl, tertiär-Butyl, Pentyl, Iso-Pentyl, Neopentyl, Hexyl, 2,3-Dimethylbutan, Heptyl, Neohexyl oder Octyl.

Unter dem Begriff "Halogen" wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden.

Unter dem Begriff "(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl" werden Reste verstanden wie Verbindungen, die sich von 3- bis 8-gliedrige Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl herleiten.

5 Unter dem Begriff „-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl“ werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. -(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylreste sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Biphenyl, zum Beispiel 2-Biphenyl, 3-Biphenyl und 4-Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl. Biphenylreste, Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste.

10 Unter dem Begriff „(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Heteroaryl“ werden Reste wie Acridinyl, Azetidiny, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazolinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuran, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazoliny, 15 Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, 20 Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinoliniziny, Chinoxaliny, Chinuclidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3- 25 Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl verstanden.

Bevorzugt sind Pyridyl; wie 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl; Pyrrolyl; wie 2-Pyrrolyl und 3-

30 Pyrrolyl; Furyl; wie 2-Furyl und 3-Furyl; Thiophenyl, Thienyl; wie 2-Thienyl und 3-Thienyl; Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, 1,3-Benzodioxolyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chromanyl, Isochromanyl, Cinnolinyl, Chinazolinyl, Chinoxaliny, Phthalazinyl, Pyridoimidazolyl,

35 Pyridopyridinyl, Pyridopyrimidinyl, Purinyl und Pteridinyl.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Peptide werden wie in EP 0 370 453 B1 beschrieben hergestellt.

5 Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur selektiven Prophylaxe und Therapie all solcher Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität der Metalloproteinasen beteiligt sind. Dazu gehören degenerative Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder  
10 Bänderrissen. Ferner gehören dazu auch Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen und chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels. Ferner eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Behandlung der Ulceration, Arteriosklerose und  
15 Stenosen.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann durch inhalative oder transdermale Applikation oder durch subkutane, intra-artikuläre, intraperitoneale oder intravenöse Injektion erfolgen. Bevorzugt ist die intra-artikuläre oder topische Applikation.

20 Geeignete feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Suspensionen, Emulsionen, oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel wie Verwendung finden.

25 Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I enthält. Bei Injektionslösungen in Ampullenform, kann diese Dosis bis zu etwa 300 mg, vorzugsweise aber etwa 10 bis 100 mg, bei Injektionslösungen für die intra-artikuläre Behandlung bis zu etwa 300 Mikrogramm,  
30 vorzugsweise 100 Mikrogramm, betragen.

Für die Behandlung eines erwachsenen Patienten sind je nach Wirksamkeit der Verbindung gemäß Formel I, Tagesdosen von etwa 0,01 mg/kg bis 10 mg/kg Wirkstoff bei systemischer Applikation indiziert, bei der Applikation von Injektionslösungen sind Tagesdosen von 0,001  
35 mg/kg bis 0,005 mg/kg Wirkstoff indiziert und bei topischer oder inhalativer Applikation sind Tagesdosen von 0,01 mg/kg bis 5 mg/kg Wirkstoff indiziert. Unter Umständen können jedoch



auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

5

Nachfolgend ist die Erfindung an Hand von Beispielen näher erläutert.

- 10 Die für die Aminosäuren verwendeten Abkürzungen entsprechen dem in der Peptidchemie üblichen drei Buchstaben-Code wie er in Europ. J. Biochem. 138, 9 (1984) beschrieben ist. Weitere verwendete Abkürzungen sind nachfolgend aufgelistet.

Oic	Octahydro-1H-indol-2-carbonyl
Thia	2-Thienylalanyl
15 Tic	1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-ylcarbonyl

HOE 140 wurde wie in EP 0 370 453 B1 beschrieben hergestellt.

## 20 Pharmakologische Beispiele

Für die Analyse der krankheitsmodifizierenden Wirkung von HOE140 in einem Knorpel-relevanten Zellkulturmodell wurde die MMP3 Expression in der Chondrosarcom Zellline SW1353 (ATCC: HTB 94) analysiert. Für die Versuche wurden SW1353 Zellen unter Standard Bedingungen (37°C, 5% CO<sub>2</sub>) in DMEM-Glutamax mit 10% Fötalem Kälberserum (FKS) in Plastikkulturflaschen kultiviert. Nach ab-trypsinieren der Zellen wurden 50.000 Zellen je well einer 96-well Flachboden Platte in Medium ohne FKS ausgesät und mit der Verbindung HOE140 im Inkubator vorinkubiert. Nach einer Stunde erfolgte die Stimulation der Zellen durch Zugabe von humanem IL1-β (0,1 ng/ml, Roche) in einem Gesamtvolumen von 300 µl. Nach 24 Stunden Inkubation unter Standardbedingungen wurde der Zellkulturüberstand abgenommen, 5 Minuten zentrifugiert und bei -20 °C bis zur weiteren Analyse eingefroren. Die Analyse der MMP3 Expression in den Zellkulturüberständen erfolgt dann mittels eines kommerziellen MMP3 ELISA Testsystems (Amersham) nach Angaben des Herstellers. Parallel dazu wurde mit den verbleibenden Zellen ein WST-Zytotoxizitätstest durchgeführt. Dazu wurde das kommerzielle Testsystem der Firma Roche verwendet und die Messung nach Angaben des Herstellerprotokolls durchgeführt.

35

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse.

Bradykinin erhöht die MMP3 Freisetzung um mehr als 30%. Diese erhöhte Freisetzung von MMP 3 wurde mit HOE140 dosis-abhängig gehemmt.

5 Tabelle 1 MMP-3 Freisetzung aus SW-Zellen

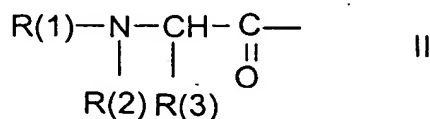
Stimulations-Parameter	MMP-3 Freisetzung		Relativwerte bezogen auf Ausgangswert
	MW (OD450nm)	SD	
unstimuliert	93	20	
IL1 $\alpha$ (0,05 ng/ml)	328	17	100
IL1 $\alpha$ +Bradykinin (0,1 $\mu$ M)	433	32	132,0
IL1 $\alpha$ +Bradykinin (0,1 $\mu$ M) +0,05 $\mu$ M HOE140	458	50	139,6
IL1 $\alpha$ + Bradykinin (0,1 $\mu$ M) +0,1 $\mu$ M HOE140	371	8	113,1
IL1 $\alpha$ + Bradykinin (0,1 $\mu$ M) +0,5 $\mu$ M HOE140	309	18	94,2
IL1 $\alpha$ + Bradykinin (0,1 $\mu$ M) +1 $\mu$ M HOE140	306	27	93,3

## 1. Verwendung der Verbindung der Formel I

A-B-X-E-F-K-(D)-TIC-GM-M-F'-I (I)

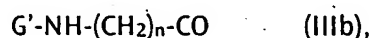
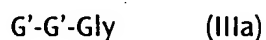
zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von degenerativen Gelenkserkrankungen, in welcher bedeuten:

- A a1) Wasserstoffatom, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylsulfonyl, in welchen jeweils 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome gegebenenfalls durch 1, 2 oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Carboxy, Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, Halogen, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Carbamoyl, Sulfamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl und (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl ersetzt sind, oder in welchen jeweils 1 Wasserstoffatom gegebenenfalls durch einen Rest aus der Reihe (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfinyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylsulfonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylsulfinyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryloxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Heteroaryl und (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Heteroaryloxy und 1 oder 2 Wasserstoffatome durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Carboxy, Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Carbamoyl, Sulfamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl und (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl ersetzt sind,
- a2) (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Cycloalkyl, Carbamoyl, das gegebenenfalls am Stickstoff durch (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl substituiert sein kann, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryloyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Heteroaryl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Heteroaryloyl, wobei in den unter a1) und a2) definierten Resten jeweils Heteroaryl, Aryloyl, Arylsulfonyl und Heteroaryloyl gegebenenfalls durch 1, 2, 3 oder 4 verschiedene Reste aus der Reihe Carboxy, Amino, Nitro, Hydroxy, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Carbamoyl, Sulfamoyl, Sulfamoyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert ist, oder
- a3) einen Rest der Formel II,

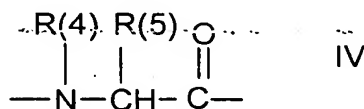


wobei

- R(1) wie A unter a<sub>1</sub>) oder a<sub>2</sub>) definiert ist,  
 R(2) Wasserstoffatom oder Methyl bedeutet,  
 R(3) Wasserstoffatom oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder durch  
 Amino, substituiertes Amino, Hydroxy, Carbamoyl, Guanidino,  
 substituiertes Guanidino, Ureido, Mercapto, Methylmercapto, Phenyl, 4-  
 Chlorphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-  
 Hydroxyphenyl, Phthalimido, 4-Imidazolyl, 3-Indolyl, 2-Thienyl, 3-  
 Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder Cyclohexyl monosubstituiert ist,  
 wobei substituiertes Amino für eine Verbindung –NH-A- und  
 substituiertes Guanidino für eine Verbindung –NH-C(NH)-NH-A stehen, in  
 denen A wie unter a<sub>1</sub>) oder a<sub>2</sub>) definiert ist;  
 B Arg, Lys, Orn, 2,4-Diaminobutyroyl oder einen L-Homoargininrest,  
 wobei jeweils die Amino- oder die Guanidinogruppe der Seitenkette  
 durch ein A wie unter a<sub>1</sub>) oder a<sub>2</sub>) beschrieben substituiert sein kann;  
 X eine Verbindung der Formel IIIa oder IIIb



worin G' unabhängig voneinander einem Rest der Formel IV

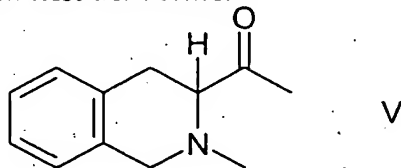


worin R(4) und R(5) zusammen mit den diesen tragenden Atomen ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem mit 2 bis 15 C-Atomen bilden, und n 2 bis 8 ist;

- E den Rest von Phenylalanin bedeutet,  
 das gegebenenfalls durch Halogen in der 2-, 3- oder 4-Ringposition substituiert ist, oder  
 Tyrosin, O-Methyltyrosin, 2-Thienylalanin, 2-Pyridylalanin oder Naphthylalanin bedeutet;  
 F unabhängig voneinander den Rest einer neutralen, sauren oder basischen, aliphatischen oder aromatischen Aminosäure bedeutet,

die in der Seitenkette substituiert sein kann,  
oder eine kovalente Bindung bedeutet;

(D)-Tic den Rest der Formel V



G G' bedeutet oder eine kovalente Bindung;

F' den Rest einer basischen Aminosäure Arg oder Lys in der L- oder D-Form  
oder eine kovalente Bindung,

wobei die Guanidinogruppe oder Aminogruppe der Seitenkette durch A  
wie unter a<sub>1</sub>) oder a<sub>2</sub>) definiert substituiert sein kann,

oder einen Rest -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- mit n gleich 2 – 8,

oder eine kovalente Bindung bedeutet:

I -OH, -NH<sub>2</sub> oder NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

K den Rest -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-CO mit x gleich 1 bis 4 oder eine kovalente Bindung;

M wie F definiert,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der  
Formel I eingesetzt wird, in welcher bedeuten:

B Arg, Orn oder Lys,

wobei die Guanidinogruppe oder die Aminogruppe der Seitenkette

unsubstituiert ist oder durch (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynoyl, (C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>)-Aryloyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-  
Heteroaryloyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylsuffonyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl substituiert

sein kann, wobei die Aryl-, Heteroaryl-, Aryloyl, Arylsulfonyl- und  
Heteroaryloylreste wie oben unter a<sub>2</sub>) beschrieben mit gegebenenfalls 1,  
2, 3 oder 4 gleichen oder verschiedenen Resten substituiert sein können;

E Phenylalanin, 2-Chlorphenylalanin, 3-Chlorphenylalanin, 2-

Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 4-Fluorphenylalanin, Tyrosin, O-  
Methyltyrosin oder β-(2-Thienyl)-alanin;

K eine kovalente Bindung und

M eine kovalente Bindung ist.

3. Verwendung gemäß der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass eine  
Verbindung der Formel I eingesetzt wird, in welcher bedeuten:

- A Wasserstoffatom, (D)- oder (L)-H-Arg, (D)- oder (L)-H-Lys oder (D)- oder (L)-H-Orn;
- B Arg, Orn oder Lys,  
wobei die Guanidinogruppe oder die Aminogruppe der Seitenkette durch Wasserstoffatom, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryloyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Heteroaryloyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylsulfonyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl substituiert sein kann, wobei die Aryl, Heteroaryl-, Aryloyl, Arylsulfonyl- und Heteroaryloylreste gegebenenfalls mit 1, 2, 3 oder 4 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Methyl, Methoxy und Halogen substituiert sein können;
- C Pro-Pro-Gly, Hyp-Pro-Gly oder Pro-Hyp-Gly;
- E Phe oder Thia;
- F Ser, Hser, Lys, Leu, Val, Nle, Ile oder Thr;
- K eine kovalente Bindung
- M eine kovalente Bindung
- G den Rest eines heterocyclischen Ringsystems der Formel IV, ausgewählt aus den Resten der Heterocyclen Pyrrolidin (A), Piperidin (B), Tetrahydroisochinolin (C), cis- oder trans-Decahydroisochinolin (D), cis-endo-Octahydroindol (E), cis-exo-Octahydroindol (E), trans-Octahydroindol (E), cis-endo-, cis-exo-, trans-Octahydrocyclopentano[b]pyrrol (F), oder Hydroxyprolin (V);
- F' Arg;
- I OH.

4. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel I ausgewählt ist aus der Gruppe:

H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thia-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,  
H-(D)-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Thia-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,  
H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH;  
H-(D)-Arg-Arg-Hyp-Pro-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH und  
H-(D)-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH.

5. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung D-Arginyl-Larginyl-L-prolyl-L-prolylglycyl-3-(2-thienyl)-L-alanyl-L-seryl-(3R)-1,2,3,4-tetrahydro-3-isochinolinacarbonyl-(2S,3aS,7aS)-octahydro-1H-indol-2-carbonyl-L-arginin eingesetzt wird.

6. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität der Metalloproteinasen beteiligt sind wie degenerative Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen oder Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen oder chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels oder Behandlung der Ulceration, Arteriosklerose und Stenosen, Krebserkrankungen wie Brustkrebs, Tumormetastasenbildung, Kachexie, Anorexie oder septischem Schock.
7. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Applikation durch subkutane, intra-artikuläre, intraperitoneale oder intravenöse Injektion oder transdermale Applikation erfolgt.

Die Verwendung von Antagonisten des Bradykinin-B2 Rezeptors zur Behandlung von  
5 Osteoarthritis

Peptide mit Bradykinin-antagonistischer Wirkung eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von  
10 Matrix-Metalloproteinasen beteiligt sind. Dazu gehören Erkrankungen wie degenerative Gelenkerkrankungen, beispielsweise Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen, oder Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen, oder eine chronische Erkrankung des Bewegungsapparates wie immunologisch oder stoffwechselbedingte akute oder chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien oder Störungen des Knochenstoffwechsels oder eine Ulceration, Arteriosklerose oder Stenose oder eine Krebserkrankung, Tumormetastasenbildung, Kachexie, Anorexie oder septischer Schock.